

日産化学・有機合成新反応／手法賞

九州大学 教授 大嶋 孝志氏

Takashi Ohshima



(業績)「官能基標的触媒による化学選択性の触媒制御を 基盤とする複雑系分子の直接的変換反応の開発」

Development of Direct Transformation of Complex Molecules Based on
Catalyst Control of Chemoselectivity by Functional Group-Targeted Catalysts

医薬品・農薬・機能性材料などの有用な多官能性機能性分子を、大量にしかも地球環境に負荷をかけることなく実用的に供給する方法の開発は、現在の有機化学において最も重要な研究課題の一つであり、「廃棄物を排出しながら目的物を合成する従来の化学」から「廃棄物を出さない地球環境にやさしいグリーンな化学」への変換が強く求められている。

大嶋孝志氏は、様々な官能基が存在する中、特定の(特に反応性の低い)官能基を選択的に活性化可能な官能基標的触媒の開発を行うことで、低反応性官能基の活性化基への変換反応や、官能基の保護・脱保護の工程などを用いない直接的な変換反応開発に成功し、グリーンケミストリーに大きく貢献した。以下に業績(一部抜粋)の概要を述べる。

1. 触媒的な求核性の逆転(-OH V.S. -NH₂)

アミノ基と水酸基が共存する場合、水酸基に比べてアミノ基の求核性が極めて大きく、通常アミノ基が選択的に反応するため、この化学選択性を触媒的に逆転させることは極めて困難であった。一方、先に大嶋氏らは、新規に開発した亜鉛四核クラスター触媒を用いると、反応性の高いアミノ基の存在下はほぼ完璧な選択性で水酸基を選択的にアシル化できることを見出した。

この特異な化学選択性の機構解明を行ったところ、本触媒反応が酵素類似の速度式に従って進行し、酸素架橋の二核金属錯体が真の活性種であり、一つの金属イオンが酸として機能してエステルを活性化するとともに、 μ -O配位子が塩基として機能して水酸基を選択的に活性化する官能基標的触媒として機能することが選択性逆転の鍵であることを証明した。この知見を基に、安定性にすぐれ、触媒の回収・再利用も可能である第2世代の亜鉛触媒の創製、さらに、固相担持型の不均一系触媒にも関わらず、より高い触媒活性を有する第3世代の亜鉛触媒の開発にも成功した。また、より反応性・選択性の高い新規鉄二核錯体の創製にも成功し、芳香族アミノアルコールの水酸基選択的アシル化反応、立体的に嵩高い *tert*-BuOH を用いるエステル交換反応の開発に世界で初めて成功した。

続いて、本化学選択性の発現機構の一般性を 1,4-付加反応に拡張した。ハード Brønsted 塩基による水酸基

の化学選択的活性化と、ソフト Lewis 酸による求電子剤の活性化を組み合わせる戦略を立案し、求電子剤としてソフト Lewis 塩基性を有する α , β -不飽和ニトリル、ソフト Lewis 酸として一価銅/ホスフィン錯体、ハード Brønsted 塩基として *n*-BuLi を用いることで、高水酸基選択的に 1,4-付加反応が進行することを見出した。さらに、本反応は求核剤だけでなく求電子剤に対しても化学選択的に進行することを見出しており、 α , β -不飽和エステル共存条件において高選択的に α , β -不飽和ニトリル由来の生成物を得ることに成功している。

2. 触媒的な酸性度の逆転

カルボン酸等価体とアミンとの炭素-窒素結合形成反応は、 α -アミノ酸合成法として理想的である。しかし、カルボン酸等価体を直接基質に用いるためには、カルボン酸等価体から触媒的にエノラト種を発生させる必要があるが、電子求引性基の α 位の酸性度は、カルボン酸等価体 < カルボニル化合物 < ニトロ化合物の順に高くなるため、通常塩基性条件下では、それらの酸性度を逆転させて α 位にアニオンを発生させることは困難であった。一方大嶋氏らは、カルボン酸等価体としてアシルピラゾールをデザインし、銅触媒で選択的に活性化することで、ケトンだけではなく、 pK_a で 8 以上酸性度の高いニトロアルカン存在下でも、アシルピラゾール選択的にエノラトを発生させることに成功し、カルボン酸等価体の直接 α 位アミノ化反応によって、様々な非天然 α -アミノ酸を合成することに成功した。

以上、大嶋孝志氏は、触媒的な化学選択性の制御に関して、基礎研究からスタートし、反応開発だけではなく、反応機構解析・理論研究によってその化学選択性発現機構の解明にも成功し、それを元に新たな触媒系の開発にも成功している。また、実用化研究にまで研究を進展させており、自然科学の基礎的研究における顕著な業績であるとともに、環境調和性に優れた未来形の革新的な合成法の開発に繋がる新手法を提供した点で、当該分野の発展に寄与したと言える。よって同氏の業績は、有機合成化学協会日産化学・有機合成新反応／手法賞に値するものであると認め、ここに選定した次第である。